

---

## 重组人干扰素 $\alpha$ -2b (假单胞菌) 雾化吸入治疗儿童病毒性上呼吸道感染的临床疗效观察

孙珺, 张艳秋, 于靖波, 裘艳华, 衣兰云, 于睿淼, 王丽阳

(哈尔滨市儿童医院呼吸内科, 黑龙江哈尔滨 150001)

**【摘要】**目的 回顾性研究  $\alpha$ -2b 型干扰素 (假单胞菌) 雾化吸入治疗病毒性上感儿童的临床疗效及安全性。方法 将 100 例确诊为病毒性上呼吸道感染的患儿随机分为治疗组和对照组, 比较治疗前后退热效果、感冒症状 (包括咳嗽、卡他症状、全身症状) 改善情况、血常规异常恢复情况和临床有效率。结果 治疗 2d 后, 两组患儿体温即有所降低, 治疗组治疗 3d 后, 退热疗效即显著高于对照组疗效 ( $P<0.05$ ); 治疗组患儿治疗后轻、中度咳嗽变化情况显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.01$ ); 治疗组血常规异常者恢复情况、热程 ( $2.7\pm 0.8, d$ )、咳嗽消退时间 ( $4.3\pm 0.7, d$ )、卡他症状消退时间 ( $2.9\pm 0.6, d$ ) 和全身症状消退时间 ( $3.1\pm 0.2, d$ ) 均显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 治疗组临床有效率达 90.0%, 显著高于对照组的 62.0% ( $P<0.01$ )。结论 在常规治疗基础上, 雾化吸入  $\alpha$ -2b 干扰素治疗病毒性上呼吸道感染患儿效果显著, 安全性高, 可以作为临床病毒性上呼吸道感染的首选药物。

**【关键词】**重组人干扰素  $\alpha$ -2b 雾化吸入 病毒性上呼吸道感染 儿童 假单胞菌

### Clinical Effect Analysis of Aerosol Inhalation of Recombinant Human Interferon $\alpha$ -2b (P.putida) in Children with Upper Respiratory Tract Infection

SUN Jun, ZHANG Yan-qiu, YU Jing-bo, QIU Yan-hua, YI Lan-yun, YU Rui-miao, WANG

Li-yang

(Department of Respiratory Medicine, Harbin Children's Hospital, Harbin 150001, Heilongjiang Province)

**[Abstract] Objective** To study clinical effect and safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon  $\alpha$ -2b (P.putida) in children with viral upper respiratory tract infection (VURI), retrospectively. **Methods** 100 children diagnosed with VURI were randomly divided into treatment group and control group, compared the fever, cold symptoms (catarrh, cough, malaise), blood routine and clinical efficient. **Results** The improvement of fever in two groups children is lower after treatment for 2d, the effect is significantly higher than control group after treatment for 3d in the treatment group ( $P<0.05$ ). The treatment group after treatment in children with mild and moderate cough significantly is better than control group, the changes of statistically were

孙珺: (1959-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 主任医师, 主要从事儿童呼吸系统方面的诊治工作。

significant difference ( $P < 0.01$ ). The blood routine recovery, heat range( $2.7 \pm 0.8, d$ ), cough fading time( $4.3 \pm 0.7, d$ ), catarrh symptom ( $2.9 \pm 0.6, d$ ) and systemic symptom subsided time( $3.1 \pm 0.2, d$ ) were significantly better than the control group( $P < 0.05$ ). Clinical efficient of treatment group was 90.0%, significantly higher than 62.0% in control group( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Combined with conventional therapy, aerosol inhalation of interferon  $\alpha$ -2b could be effectively and safely used for treating viral upper respiratory tract infection in children, as a first choice for VURI treatment.

**[key words]** interferon  $\alpha$ -2b aerosol inhalation viral upper respiratory tract infection children Pseudomonas

据世界卫生组织公布的资料显示, 全球每年约 6-12 亿人患病毒性上呼吸道感染 (viral upper respiratory tract infection), 300 万人引发严重合并症, 30 万人死亡<sup>[1,2]</sup>。其中, 儿童由于免疫机制未完全发育, 呼吸道防御机制较弱, 更容易受到流感病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒等的侵袭, 平均每年每人可达 5-7 次, 严重时可引起重症肺炎等, 威胁着儿童的成长发育和生命健康<sup>[3]</sup>。由于目前临床可用的抗病毒药物少, 且不良反应较大, 患儿耐受性差<sup>[4]</sup>, 为探讨重组人干扰素  $\alpha$  2b (假单胞菌) 雾化吸入治疗小儿病毒性上呼吸道感染的临床疗效和安全性, 本次研究回顾性分析了本院收治的 100 例患儿, 发现疗效良好, 无不良反应发生, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

纳入标准: 符合《诸福棠实用儿科学》上呼吸道感染的诊断标准<sup>[5]</sup>; 年龄在 3 个月-7 岁之间, 病程  $< 3d$ , 就诊时有咳嗽、卡他、全身不适等症状, 入选时肛温  $\geq 38.5^{\circ}C$ , C 反应蛋白 (CRP)  $\leq 10mg/L$ , WBC 总数  $< 10 \times 10^9/L$ , 入院前 1 周内未使用过任何抗病毒药物。排除标准: 既往有本研究药物过敏史或过敏体质的患儿; 患有下呼吸道感染和细菌性感染; 先天性心脏病、中枢神经系统疾病、造血系统疾病、肺部其他病变等疾病的患儿; 未按疗程遵医嘱配合或治疗过程中使用了其他抗病毒药及可能影响本研究的其他药物和方法的患儿。本研究经哈尔滨市儿童医院伦理委员会批准, 所有患儿均自愿作为受试者, 家长签署知情同意书。

### 1.2 一般资料

100 例病毒性上呼吸道感染患儿于 2012 年 11 月至 2013 年 11 月收治, 将患儿按就诊顺序随机分为对照组和治疗组; 对照组: 男 27, 女 23, 平均年龄为 6-72 ( $42 \pm 12$ ) 月; 治疗组: 男 28, 女 22, 平均年龄为 6-80 ( $45 \pm 9$ ) 月; 方差分析给药各组间生命体征、病程、

病情严重程度差异均无临床意义 ( $P>0.05$ )，具有可比性。

### 1.3 治疗方法

对照组应用常规退热、止咳药物进行对症治疗，连续治疗 5d；治疗组应用重组人干扰素  $\alpha$  2b 高频雾化吸入进行治疗：所有患儿均采用干扰素氧气推动雾化吸入，干扰素 15 万 IU/(kg·d) + 2-4mL 生理盐水，qd，每次 5-10min，连续治疗 5d 为 1 个疗程；必要时可使用抗生素（限第一代头孢菌素、阿莫西林或大环内脂类）及对症治疗。

### 1.4 观察指标与疗效标准

观察指标：分别记录患儿用药前、每日治疗后的症状并评分，按症状轻重做 0-3 分的 4 级评分<sup>[6]</sup>（见表 1），治疗前后进行血常规检查，并对患儿每日体温进行记录，比较退热疗效。

表 1 临床症状评分标准

症状	0分	1分	2分	3分
咳嗽	无	间断咳嗽不影响活动和睡眠	介于轻度和重度之间	昼夜频咳嗽或阵咳，影响活动和睡眠
卡他症状	无	流涕少，鼻塞轻，喷嚏 $<5$ 次/d，不影响呼吸和睡眠	介于轻度和重度之间	流涕多，鼻塞重，喷嚏 $>10$ 次/d，影响呼吸和睡眠
全身不适	无	轻度头痛，咽喉肿痛及全身其他不适	介于轻度和重度之间	重度头痛，持续咽喉肿痛，烦躁不安，全身乏力

疗效判定标准：疗程结束后，检测咳嗽、发热、关节肌肉痛等变化情况，进行两组临床疗效评价：参照文献<sup>[7]</sup>标准拟订。1) 痊愈：治疗 5d 后体温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ ，患者病毒性上呼吸道感染症状完全消失，身体恢复正常；2) 显效：治疗 5d 后体温  $37.3-37.9^{\circ}\text{C}$ ，轻微咳嗽，头痛、关节肌肉痛等症状较治疗前显著改善；3) 无效：治疗 5d 后体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，症状体征无改善或加重，严重咳嗽，影响睡眠和日常生活。然后根据临床疗效评价标准，计算临床有效率，临床有效率=(临床痊愈例数+显效例数)/用于评价疗效的总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计方法分析

采用 SAS9.2 进行统计分析，采用可信区间法计算主要指标有效率的双侧 95% 置信区间，对单项指标治疗前后情况变化采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析， $P<0.05$  将被认为差别有统计学意义；对治疗前后血常规各指标恢复正常采用卡方检验；采用两独立样本的 t 检验对治疗前后各生命体征指标作统计分析。计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示，计数资料采用率表示。

## 2 结果

### 2.1 患儿退热疗效的比较

通过对患儿体温的记录和统计分析，对照组和治疗组治疗 2d 后患儿发热症状均明显改

善（体温 $\leq 37.9^{\circ}\text{C}$ ）（ $P<0.01$ ）。与对照组相比，治疗组退热效果在治疗后 3d 时，具有显著差异（ $P<0.05$ ）（见表 2）。

表 2 治疗前后退热疗效比较[例(%)]

组别 \ 时间	治疗前	治疗后			
		1d	2d	3d	5d
对照组	50(100.0)	4(8.0)	10(20.0)**	29(58.0)**	37(98.0)**
治疗组	50(100.0)	6(12.0)	27(54.0)**	44(88.0)** $\Delta$	50(100.0)** $\Delta$

注：每项发热实验数据治疗后与治疗前比较，\*\*表示差异极显著（ $P<0.01$ ）；与对照组治疗后比较， $\Delta$  表示差异显著（ $P<0.05$ ）。

## 2.2 患儿咳嗽情况比较

采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析，从表 3 中可以看出，对照组和治疗组治疗后咳嗽情况均明显改善。与对照组相比，联合用药组咳嗽变化情况显著优于对照组。

表 3 治疗前后咳嗽性质变化情况[例(%)]

组别 \ 咳嗽性质	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗结束	治疗前	治疗结束
无咳嗽(0分)	11(22.0)	18(36.0)*	10(20.0)	44(88.0)** $\Delta$
轻度咳嗽(1分)	14(28.0)	21(42.0)*	14(28.0)	5(10.0)** $\blacktriangle$
中度咳嗽(2分)	16(32.0)	10(20.0)*	17(34.0)	1(2.0)** $\blacktriangle$
重度咳嗽(3分)	9(18.0)	1(2.0)**	9(18.0)	0(0.0)**
合计	50	50	50	50

注：每项咳嗽同列实验数据治疗后与治疗前比较，\*表示差异显著（ $P<0.05$ ），\*\*表示差异极显著（ $P<0.01$ ）；两组检验统计量  $V$  分别为：2485、1498；与对照组治疗后比较， $\Delta$  表示差异显著（ $P<0.05$ ）， $\blacktriangle$  表示差异极显著（ $P<0.01$ ）。

## 2.3 血常规异常患者恢复情况

经统计分析，各组血常规指标治疗前异常患者经过治疗后，对照组血常规异常患者平均恢复率达到了 67.2%，而治疗组大部分血常规异常患者均能恢复到正常，达到了 83.1%，证明通过  $\alpha$ -2b 干扰素的治疗，起到了显著的抗病毒效果，大部分患者免疫细胞逐渐的恢复了正常，两组比较差异显著（ $P<0.05$ ），见表 4。

表 4 治疗前血常规异常患者治疗后恢复正常的患儿数[例]

相关指标	白细胞计数	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞	平均恢复情况
对照组	30 (43)	27 (42)	28 (41)	28 (42)	67.2%
治疗组	41 (45) *	39 (42) *	39 (43) *	36 (42) *	83.1%*

注：每项血常规同列实验数据与对照组相比， $\chi^2=4.293、8.885、6.216、3.791、5.822$ ，\*表示差异显著（ $P<0.05$ ）。

#### 2.4 生命体征变化

经统计分析，对照组与治疗组在热程、咳嗽消退时间、卡他症状、全身症状消退时间等主要指标方面差异显著（ $P<0.05$ ）。除咳嗽外，治疗组患儿其他症状均能在 4d 内显著改善（见表 5）。

表 5 两组患儿主要临床观察指标的比较[d]

组别	热程	咳嗽消失时间	卡他症状消退时间	全身症状消退时间
对照组	4.7±0.5	6.4±1.1	4.8±0.3	5.1±1.4
治疗组	2.7±0.8*	4.3±0.7*	2.9±0.6*	3.1±0.2*

注：与对照组治疗后比较，\*表示差异显著（ $P<0.05$ ）。

#### 2.5 临床疗效比较

对照组的临床有效率是 62.0%，治疗组临床有效率是 90.0%，结果显示治疗组的临床有效率显著高于对照组（ $P<0.01$ ）。结果见表 6。

表 6 三组临床疗效比较[例(%)]

组别	病例	痊愈	显效	无效	临床有效率
对照组	50	18 (36.0)	13 (26.0)	19 (38.0)	62.0
治疗组	50	36 (72.0)	9 (18.0)	5 (10.0)	90.0**

注：与对照组治疗后比较，\*\*表示差异极显著（ $P<0.01$ ）

#### 2.6 不良反应

治疗期间，100 例患儿在应用不同组药物后均未有明显的不良反应发生，也未发现皮肤红肿、淤斑或皮疹，鼻黏膜、呼吸道局部不适等刺激症状。

### 3 讨论

急性上呼吸道感染是儿童时期最常见的感染性疾病，尤以冬春季节发病率最高，常侵及邻近喉、眼、气管、肺等邻近器官，引起气管炎、肺炎等并发症，其主要病原体为病毒，如呼吸道合胞病毒、流感病毒等，占 90%以上。目前临床上可用于儿童的抗病毒药物极少，

如利巴韦林尽管是一个广谱抗病毒药，但其严重的副反应限制了该药的使用，且治疗儿童呼吸系统疾病时的使用方法也受到了严格限制<sup>[4]</sup>；中药抗病毒药如双黄连注射液同样由于副作用的原因受到患者的抵触<sup>[9]</sup>。而  $\alpha$ -2b 干扰素作为说明书中唯一提及具有广谱抗病毒作用的生物药，在我国有 20 多年的临床应用基础，用药至今未发生耐药和严重不良反应等事件，可以说安全性和有效性都有一定的保障<sup>[3]</sup>。本研究采用  $\alpha$ -2b 干扰素治疗儿童病毒性上呼吸道感染，热程、咳嗽消退时间、卡他及全身症状消退时间均明显优于对照组，临床总有效率 90%，表明了其临床疗效确切。

雾化吸入疗法是儿童呼吸系统疾病的常用疗法，具有作用直接、吸收快的特点，药物能迅速而确切的到达靶细胞场所发挥作用，安全性高。同时，雾化吸入可以提高儿童的用药依从性，文献中有报道接受雾化的患儿最小仅为 3 个月，较肌注或静滴的给药方式更易被接受<sup>[10]</sup>。国内外有报道干扰素雾化剂量的研究，Giosuè S 等研究认为<sup>[11]</sup>，治疗成人慢性支气管炎的干扰素最小剂量应为 3MIU；国内孙薇等从 3 万 IU/kg/d-20 万 IU/kg/d 的梯度剂量考察了儿童接受干扰素雾化的安全剂量范围，得出了 20 万 IU/kg/d 的给药剂量安全高、人体耐受性好的结论<sup>[10]</sup>。笔者选择了次大剂量 15 万 IU/kg/d 的给药剂量，治疗过程中未见明显的不良反应，安全性良好。

本研究结果提示，在常规治疗基础上，采用雾化吸入干扰素  $\alpha$ -2b 治疗儿童病毒性上呼吸道感染，是一种安全有效并值得推广的治疗方法，对提供一种有效的儿童抗病毒治疗具有一定的临床意义。

## 参考文献

- [1] Clark NM, Lynch JP 3rd. Influenza:epidemiology, clinical features, therapy, and prevention[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32: 373-392.
- [2] Myles PR, Scruple MG, “m WS, et al. Predictors of clinical outcome in anational hospitalised cohort across both waves of the influeliza A/HINI pandemic 2009-2010 in the UK. [J]. Thorax, 2012,67:709-717.
- [3] 陆权, 安淑华, 艾涛等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年)[J].中国使用儿科杂志. 2013,28(9):680-686.
- [4] 洪建国, 陈强, 陈志敏等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志. 2012,27(4):265-269.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学第7版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1197.
- [6] 洪建国, 李臻, 曹兰芳等. 利巴韦林气雾剂治疗小儿上呼吸道病毒性感染的多中心临床观察[J]. 临床儿科杂志. 2006,24(6):525-528.

[7] Bennett A L, Smith D W, Cummins M J et al. Low dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double - blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year[J]. *Influenza Other Respir Viruses*,2013,7(5):854-862.

[8] 林英, 吴斌, 陈水利等. 双黄连粉针剂治疗小儿急性支气管肺炎临床疗效及不良反应评价[J]. *中国中西医结合杂志*. 2012,32(7):1001-1003.

[9] Peter M. George, Rekha Badiger, William Alazawi et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacology & therapeutics*,2012,135(1): 44-53.

[10] 孙薇,杨林,贾艳艳等.病毒性肺炎患儿雾化吸入重组人干扰素  $\alpha$ -1b 的耐受性及安全性研究[J].*中国药房*,2011,22(14):1277- 1279.

[11] Giosuè S, Casarini M, Ameglio F et al. Minimal dose of aerosolized interferon-alpha in human subjects: biological consequences and side-effects[J]. *Eur Respir J*. 1996 Jan;9(1):42-46.